



Tamsulosin HEXAL® 0,4 mg retard Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin HEXAL 0,4 mg retard Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Wirkstoff: Tamsulosinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange-olivgrüne Hartkapsel. Die Hartkapseln enthalten weiße bis weißgraue Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei der benignen Prostatohyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Hartkapsel täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages. Die Hartkapsel wird als Ganzes mit einem Glas Wasser im Stehen oder Sitzen (nicht im Liegen) geschluckt. Die Hartkapsel sollte nicht zerkleinert oder auseinander gezogen werden, um die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes nicht zu beeinträchtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig.

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ist nicht notwendig (siehe auch Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie
- schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern kann es unter der Behandlung mit Tamsulosin zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Beim ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) sollte der Patient sich hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Vor Einleitung der Behandlung mit Tamsulosin HEXAL ist eine ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die die gleichen Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatohyperplasie, auszuschließen. Eine digital-rektale Untersuchung und, falls nötig, eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sind sowohl vor der Therapie als auch in regelmäßigen Abständen nach Therapiebeginn durchzuführen.

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min) geboten, da die Anwendung bei dieser Patientengruppe bislang nicht untersucht wurde.

Nach Einnahme von Tamsulosin wurden selten Angioödeme beobachtet. In diesem Fall soll die Behandlung sofort abgebrochen werden, der Patient bis zum Verschwinden des Angioödems überwacht und Tamsulosin nicht mehr verabreicht werden.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat das so genannte „intra-operative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt- und Glaukom-Operationen auf. IFIS kann das Risiko von Augenkomplikationen während und nach der Operation erhöhen. Eine Tamsulosin-Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht begonnen werden.

In einzelnen Berichten wurde es als nützlich angesehen, Tamsulosin 1-2 Wochen vor einer Katarakt- oder Glaukom-Operation abzusetzen. Der Vorteil einer Therapieunterbrechung ist aber noch nicht geklärt. IFIS wurde auch von Patienten berichtet, die Tamsulosin eine längere Zeit vor der Operation abgesetzt hatten.

Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Chirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt- oder Glaukom-Operation vorgesehenen Patienten unter Tamsulosin-Medikation stehen oder

diese früher erhielten. Damit soll gewährleistet werden, dass geeignete Maßnahmen ergriffen werden können, um das IFIS während der Operation behandeln zu können.

Tamsulosin sollte nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) bei Patienten vom CYP2D6-Poor-Metabolizer-Phänotyp gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken (z. B. Ketoconazol) und moderaten (z. B. Erythromycin) CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin und Atenolol, Enalapril oder Theophyllin beschrieben. Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Tamsulosin, während Furosemid zu einem Abfall dieser Spiegel führt. Da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

In vitro ändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin die freie Tamsulosinfraktion im menschlichen Plasma, noch ändert Tamsulosin die freie Fraktion von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

In-vitro-Studien mit Lebermikrosomen (repräsentativ für die Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Enzymsystem) ergaben keine Anhaltspunkte für Wechselwirkungen mit Amitriptylin, Salbutamol, Glibenclamid und Finasterid auf der Ebene der hepatischen Metabolisierung.

Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Tamsulosin um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.

Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp sollte Tamsulosin nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) gegeben werden.



Tamsulosin HEXAL® 0,4 mg retard Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken (z. B. Ketoconazol) und moderaten (z. B. Erythromycin) CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit Paroxetin (einem starken CYP2D6-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Tamsulosin um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Dieser Anstieg wird jedoch nicht als klinisch relevant angesehen.

Die gleichzeitige Gabe von anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist nicht für Frauen indiziert.

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien bei der Behandlung mit Tamsulosin beobachtet. Es wurde über Ejakulationsstörungen, retrograde Ejakulationen und ausbleibende Ejakulationen nach Markteinführung berichtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten müssen jedoch beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe **Tabelle 1: Nebenwirkungen**.

In Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie wurde über das Auftreten eines sogenannten „intra-operative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS) während Katarakt- und Glaukom-Operationen berichtet (siehe unter Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach Markteinführungen: Zusätzlich zu den unten aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie und Dyspnoe in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosin berichtet. Da diese

spontan berichteten Ereignisse weltweite Erfahrungen nach Markteinführung widerspiegeln, können die Häufigkeiten und der kausale Zusammenhang mit Tamsulosin nicht verlässlicher bestimmt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Häufigkeiten	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Systemorgan- klassen					
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					verschwommenes Sehen*, Sehschwäche*
Herzkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson- Syndrom	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörung einschließlich retrograde Ejakulation und ausbleibende Ejakulation			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

*beobachtet nach Markteinführung



Tamsulosin HEXAL® 0,4 mg retard Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

4.9 Überdosierung

Symptome

Akute Überdosierung mit 5 mg Tamsulosinhydrochlorid wurde berichtet. Akute Blutdrucksenkung (systolischer Blutdruck 70 mm Hg), Erbrechen und Durchfall wurden beobachtet und mit Flüssigkeitsersatz behandelt. Die Patienten konnten am selben Tag entlassen werden.

Behandlung

Im Fall einer akuten Hypotonie nach einer Überdosierung ist eine kardiovaskuläre Unterstützung angezeigt. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und, falls nötig, Vasokonstriktiva eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Die Dialyse ist wahrscheinlich ohne Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Bestimmte Maßnahmen, wie z. B. Emesis, können ergriffen werden, um die weitere Resorption zu unterbinden. Sind größere Mengen geschluckt worden, so kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, wie z. B. Natriumsulfat, gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-1A-Rezeptorenblocker. Dieses Arzneimittel wird ausschließlich für die Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt.

ATC-Code: G04C A02

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha-1A-Rezeptoren, die für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlich sind, und führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate durch Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra. Dadurch wird die Obstruktion gelindert.

Tamsulosin HEXAL verbessern die irritativen und obstruktiven Symptome, die vor allem durch erhöhten Tonus der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes verursacht werden.

Alphablocker können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes

erniedrigen. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung bei normotensiven Patienten beschrieben.

Die Wirkungen von Tamsulosin HEXAL auf die Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei Langzeitanwendung erhalten, wodurch die Notwendigkeit für eine operative Behandlung signifikant verzögert werden kann.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie bei Kindern mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen durchgeführt. Insgesamt wurden 161 Kinder (im Alter von 2 bis 16 Jahren) randomisiert mit Tamsulosin in einer von drei Dosierungen (geringe Dosierung [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittlere Dosierung [0,002 bis 0,004 mg/kg], hohe Dosierung [0,004 bis 0,008 mg/kg]) oder mit Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen auf die Therapie, definiert als Abnahme des Detrusor-Auslasswiderstandes (detrusor leak point pressure; LPP) auf < 40 cm H₂O auf der Grundlage von zwei Messungen an einem Tag, festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren: Absolute und prozentuale Veränderung des Detrusor-Auslasswiderstandes (LPP) seit Beginn der Studie, Verbesserung oder Stabilisierung einer Hydronephrose und eines Hydroureters, die Veränderung der Urinmenge, die durch Katheterisierung bestimmt wurde, Häufigkeit des Einnässens zum Zeitpunkt der Katheterisierung gem. Eintrag im Katheterisierungstagebuch. Es wurde weder hinsichtlich des primären noch einer der sekundären Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und einer der drei Tamsulosin-Gruppen festgestellt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bei keiner der drei Dosierungen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird rasch aus dem Intestinum resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Die Resorption wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt. Eine gleichmäßige Resorption kann sichergestellt werden, wenn Tamsulosin stets nach dem Frühstück eingenommen wird. Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Einnahme einer Einzeldosis von Tamsulosin nach einer Hauptmahlzeit werden Plasmaspitzenpiegel nach ca. 6 Stunden erreicht. Im Steady-State, das bis Tag 5 nach Beginn der Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die maximale Plasmakonzentration etwa 2/3 höher als nach einer Einzeldosis.

Obwohl dies nur bei älteren Patienten nachgewiesen wurde, sind die gleichen Ergebnisse wohl auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Es treten beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel sowohl nach Einfach- als auch Mehrfachdosierung auf.

Verteilung

Beim Menschen ist Tamsulosin zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen ist gering (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

Tamsulosin weist nur einen geringen First-Pass-Effekt auf. Der größte Tamsulosin-Anteil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffes vor. Die Substanz wird über die Leber metabolisiert.

Bei Ratten führt die Gabe von Tamsulosin nur zu einer geringen Induktion von mikrosomalen Leberenzymen.

Die Metaboliten sind weniger wirksam und weniger toxisch als der Wirkstoff selbst.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei etwa 9 % der Dosis in unveränderter Form vorliegen.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Menschen ca. 10 Stunden (bei Gabe nach einer Mahlzeit) sowie 13 Stunden im Steady-State.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosisapplikation wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Außerdem wurde die reproduktive Toxizität bei Ratten, die Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten und die Genotoxizität *in vivo* und *in vitro* geprüft.

Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie es unter der Anwendung von hoch dosiertem Tamsulosin beschrieben wurde, entsprach den bekannten pharmakologischen Wirkungen von Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten.

Bei sehr hohen Dosierungen kam es bei Hunden zu Veränderungen im EKG. Diese Reaktion wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften. Es wurde eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Mammæ bei weiblichen



Tamsulosin HEXAL® 0,4 mg retard Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ratten und Mäusen beschrieben. Dieser Befund, der wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen ist und der nur bei hohen Dosierungen auftrat, wird als nicht relevant betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (MW: ca. 250.000)
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Talkum
Triethylcitrat

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 50, 90 und 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

63239.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. Januar 2006

Verlängerung der Zulassung:

04. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig